

BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 1 de 25

INDICE

	Página
1. Objetivo	2
2. Alcance	2
3. Responsabilidades	2
4. Referencias	2
5. Definiciones	3
5.1. Definiciones específicas para este procedimiento	3
5.2. Acrónimos	4
6. Descripción del Proceso	4
6.1. Elementos constitutivos del Sistema de Farmacovigilancia	4
6.2. Detección, recepción y recolección de eventos adversos y sospechas de RAM	5
6.3. Procesamiento de los eventos adversos (EA) o sospechas de RAM	7
6.4. Evaluación de la RAM: análisis de causalidad	8
6.5. Notificación de las sospechas de RAM a la Autoridad Regulatoria (ISP)	9
6.6. Quejas de calidad de productos	10
6.7. Notificación de ESAVI y EPRO al ISP	11
6.8. Validación de la calidad y completitud de las notificaciones de RAM	12
6.9. Resumen mensual de RAM notificadas al ISP	13
6.10. Archivo de documentos de Farmacovigilancia	13
6.11. Validación del sistema de registro interno de Eventos de Farmacovigilancia	14
6.12. Notificación de RAM al Fabricante	14
6.13. Seguimiento de casos	15
6.14. Proceso de revisión de Literatura médica	16
6.15. Proceso para gestionar los problemas urgentes de seguridad	17
6.16. Planes de manejo de Riesgos	18
6.17. Evaluación de la relación Beneficio/Riesgo de los medicamentos	19
6.18. Informes periódicos de seguridad	19
6.19. Comunicación a la Autoridad Reguladora de cambios en la relación Beneficio/Riesgo	20
6.20. Interacción de Farmacovigilancia con Departamento Regulatorio	21
6.21. Solicitud de información de seguridad por parte de la Autoridad Reguladora	22
6.22. Estudios Post-comercialización	22
6.23. Auditorías	22
6.24. Capacitaciones	23
7. Registros	23
8. Documentos Asociados	24
9. Anexos	24
10. Control de Cambio	24
11. Registro de Firmas	25



BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica
		Código: BP-DT-PR-08
		Vigencia: Sep-2022
		Revisión: Sep-2027
		Versión: 05 Página 2 de 25

1. OBJETIVO

Describir el proceso y responsabilidades en Farmacovigilancia, para detectar, evaluar, gestionar, comprender, prevenir y comunicar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y notificarlas a la autoridad sanitaria (Instituto de Salud Pública, ISP) por parte de BPH S.A., así como también evaluar continuamente la relación entre el beneficio y riesgo de sus productos, y aplicar medidas para minimizarlos.

2. ALCANCE

Este procedimiento tiene su alcance en las actividades de notificación a la Autoridad Sanitaria de sospechas de RAM y otros eventos reportables, así como también los informes periódicos de seguridad (IPS) y Planes de Manejo de Riesgos (PMR) en relación con los productos comercializados por BPH S.A.

3. RESPONSABILIDADES

Responsable	Responsabilidad
Gerente General	✓ Entregar los recursos necesarios para el desarrollo de este procedimiento.
Director Técnico	✓ Entregar el soporte, gestión y coordinación necesarios al área de Farmacovigilancia para el desarrollo adecuado de este procedimiento.
Encargado de Farmacovigilancia	✓ Recibir, registrar, evaluar, investigar e informar a la Autoridad Sanitaria los casos de sospecha de RAM asociadas al uso de medicamentos comercializados por BPH S.A.
Gerente Garantía de Calidad	✓ Coordinar, entregar e inducir al desarrollo de este procedimiento, según corresponda. ✓ Confeccionar, entregar e inducir al uso de los documentos asociados a este procedimiento.

4. REFERENCIAS

- a. Código Sanitario (D.F.L. Nº 725/68)
- b. Decreto Supremo Nº3 de 2010. Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso humano
- c. Norma Técnica Nº 140 (20-Jun-2012). Norma General Técnica sobre el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano.
- d. Resolución Exenta Nº 1287(05-Jul-2012) Modifica plazo para presentar ante el ISP las sospechas de reacciones adversas por los titulares de registros sanitarios.
- e. Resolución Exenta Nº 108/13 (14-Ene-2013). Instructivo de Farmacovigilancia para la elaboración de los Informes Periódicos de Seguridad (IPS).
- f. Ordinario 1031 (08-may-2013). Aclara aspectos relacionados al envío de los documentos denominados Informes Periódicos de Seguridad (IPS) al Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del instituto de Salud Pública de Chile.
- g. Resolución Exenta Nº 3.496/13 (15-Oct-2013): Instructivo de farmacovigilancia para la elaboración de los planes de manejo de riesgos.

BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 3 de 25

- h. Resolución 2741 (18Nov2013) Modifica la Resolución exenta N°108 de 14-Ene-2013, que aprueba el instructivo de Farmacovigilancia para la Elaboración de los informes periódicos de Seguridad.
- i. Resolución Exenta 4115 (12-Dic-2013) Guía de requisitos para solicitar registro sanitario de vacunas ante el Instituto de Salud Pública.
- j. Guía de Vacunación Segura /MINSAL 2013. Notificación de eventos supuestamente atribuibles a vacunación e inmunización (ESAVI) y errores programáticos (EPRO).
- k. Resolución 962 (08-mayo-2014) Aprueba Formulario electrónico de Notificación en línea de Farmacovigilancia
- l. Resolución 1823 (25-mayo-2014) Modifica Resoluciones, de periodo que indica, que otorgan plazo de presentación de informes periódicos de seguridad de productos farmacéuticos sometidos a esta obligación.
- m. Resolución 517 (11-Feb-2015): Actualiza Formularios de notificación de sospechas de reacción adversa a medicamentos y de eventos supuestamente asociados a inmunización, incorporando la declaración de pertenencia de los pacientes a pueblos indígenas
- n. Ordinario 387 (25-Feb-2015): Uniforma el modo de dar cumplimiento a los requerimientos de notificación y comunicación mensual de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de los titulares de registro sanitario y deja sin efecto los ORD 1881/12, 2362/12 y 1351/12.
- o. Resolución 1651 (20-may-2015), modifica resolución nº 1287 exenta, del 24 de mayo de 2012, que modifica el plazo para presentar ante el ISP las sospechas de reacciones adversas por los titulares de registros sanitarios.
- p. Resolución 481 (11-Feb-2015) Aclaración sobre el requisito de presentar Informes Periódicos de Seguridad que se ha establecido para los registros sanitarios afectados.
- q. Ordinario 0953 (18-Jun-2015) Informa Instauración de un Programa de Inspecciones a los Titulares de Registro Sanitario en materia de Farmacovigilancia.
- r. Resolución Exenta 4310/2016 Aprueba Lista de chequeo para Inspecciones en Farmacovigilancia a Titulares de Registros Sanitarios
- s. Instructivo para la Notificación de Sospechas de RAM. 6a. Edición (febrero-2020)
- t. Instructivo de llenado para el formulario de notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos (RAM).
- u. Buenas prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Documento Técnico N°5 (Dic-2010). Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), Organización Panamericana de la Salud (OPS), de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

5. DEFINICIONES

Para las Definiciones generales, ver Documento Interno: Diccionario Interno de BPH S.A. (BP-DT-DI-01).

5.1. Definiciones Específicas para este procedimiento

Reacción Adversa a Medicamentos:

Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el ser humano. Se asume una relación causal de esta respuesta al medicamento.

Evento Adverso:

Cualquier ocurrencia médica desfavorable en un paciente a quien se le administra un medicamento, independiente de si existe o no una relación causal con éste.



BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica
		Código: BP-DT-PR-08
		Vigencia: Sep-2022
		Revisión: Sep-2027
		Versión: 05 Página 4 de 25

5.2. Acrónimos

- RAM : reacción adversa a medicamentos
- EA : Evento Adverso
- ESAVI : eventos supuestamente atribuibles a vacunación e inmunización
- EPRO : errores programáticos en la vacunación e inmunización
- ISP : Instituto de Salud Pública
- PMR : Plan de Manejo de Riesgo
- IPS : Informe Periódico de Seguridad
- CEBR : Comité de Evaluación Beneficio-Riesgo
- DT : Director Técnico
- EFV : Encargado del Sistema de Farmacovigilancia
- TRS : Titular de Registro Sanitario

6. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

6.1. Elementos Constitutivos del Sistema de Farmacovigilancia

El Sistema de Farmacovigilancia está constituido por:

- **Recursos Humanos:** correspondientes al personal capacitado (Encargado de Farmacovigilancia y otras personas involucradas en el proceso)
- **Sistemas de Registro:** que permiten la evaluación y notificación de las sospechas de RAM
- **Documentos mandatorios:** que describen y regulan los procesos en detalle.

A continuación se describen cada uno de los elementos constitutivos:

a. Recursos Humanos

Encargado del Sistema de Farmacovigilancia (EFV):

El EFV será el Director Técnico o quién éste designe o un profesional externo, Químico Farmacéutico, cuyas funciones están descritas en el Perfil de cargo del EFV. Se debe notificar su designación a la Autoridad Sanitaria, según corresponda.

Personas involucradas:

Emisor de la sospecha de RAM (notificador o reportante):

Paciente, Profesional de la Salud, Institución de Salud Pública o Privada, Entidades Regulatorias Nacionales o Internacionales, Fabricantes de Productos que informan sobre la ocurrencia de un evento posiblemente considerado como una RAM.

Receptor de la sospecha de RAM:

Personal de BPH S.A., que recepciona la comunicación del Emisor de la sospecha de RAM y otros eventos reportables, y lo comunica al EFV.



BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 5 de 25

b. Sistema de Registro:

Los eventos adversos y sospechas de RAM son recolectados y registrados en la base de datos de Farmacovigilancia y se almacenan y conservan en la Carpeta de DT Farmacovigilancia, de tal modo de realizar su evaluación y seguimiento según corresponda. Mayores detalles se describen en la Sección **Registro Interno de EA o sospechas de RAM**.

c. Documentos Mandatorios:

BPH S.A. cuenta con los siguientes documentos mandatorios, correspondientes a Procedimientos (PR) y Documentos Internos (DI):

- Procedimiento de Farmacovigilancia (BP-DT-PR-08)
- Formulario de Notificación de RAM al ISP (se utiliza el proporcionado por el ISP)
- Registro Interno de Eventos de Farmacovigilancia (BP-DT-DI-05)
- Lista de Chequeo para validación de Registro de RAM (BP-DT-DI-14)
- Procedimiento de elaboración de Planes de Manejo de Riesgo (BP-DT-PR-15)
- Listado de Productos con requerimiento de PMR (BP-DT-DI-16)
- Listado de Productos con requerimiento de IPS (BP-DT-DI-17)

Estos documentos son manejados según lo que se describe en el Procedimiento de Elaboración y Manejo de Documentos (BP-GC-PR-02).

6.2. Detección, Recepción y Recolección de Eventos Adversos y Sospechas de RAM

BPH S.A. puede recibir alguna comunicación que haga sospechar de un evento adverso asociado al uso de alguno de sus medicamentos de titularidad, a través de distintas vías de comunicación provenientes de terceros, datos o información. Esta comunicación puede ser realizada por escrito, correo electrónico, teléfono, fax u otras vías, y es independiente de que la intención del interlocutor no sea reportar un posible evento adverso.

Los casos reportables a Farmacovigilancia son:

- Eventos adversos o sospechas de RAM
- Situaciones especiales como: falta de eficacia, errores de administración, sobredosis, abuso y uso inadecuado y cualquier otra situación especial determinada por la Autoridad Reguladora.

a. Origen de la información (fuentes de reporte)

La comunicación de una sospecha de RAM puede provenir, entre otras fuentes, desde:

- Departamentos de BPH S.A. incluyendo Ventas, Dirección Técnica, Garantía de la Calidad, Gerencia General, Bodega, etc.
- Funcionarios de BPH S.A.
- Entidades externas (Clientes, Distribuidores, Farmacias, Instituciones y Prestadores de Salud, Agencias Regulatorias, ISP, otras).
- Profesionales del área de salud, pacientes y otras personas con las que el personal de BPH S.A. tenga contacto.
- Fuentes de Literatura médica, mediante revisiones realizadas por BPH o servicio externo

BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica
		Código: BP-DT-PR-08
		Vigencia: Sep-2022
		Revisión: Sep-2027
		Versión: 05 Página 6 de 25

b. Información mínima para reportar un Evento Adverso o sospecha de RAM:

Ante la sospecha de un evento adverso o RAM, todo funcionario de BPH S.A. debe obtener como mínimo los siguientes datos esenciales para reportar la sospecha de evento adverso o RAM al Encargado de Farmacovigilancia:

- Paciente identificable: nombre o iniciales, o edad o género o cualquier dato que permita identificarlo como un paciente real.
- Identificación del medicamento sospechoso y la fecha de inicio o en su defecto: establecer claramente la existencia de una relación temporal (*).
- Descripción del EA o RAM y su fecha de inicio o, en su defecto, establecer claramente la existencia de una relación temporal (*).

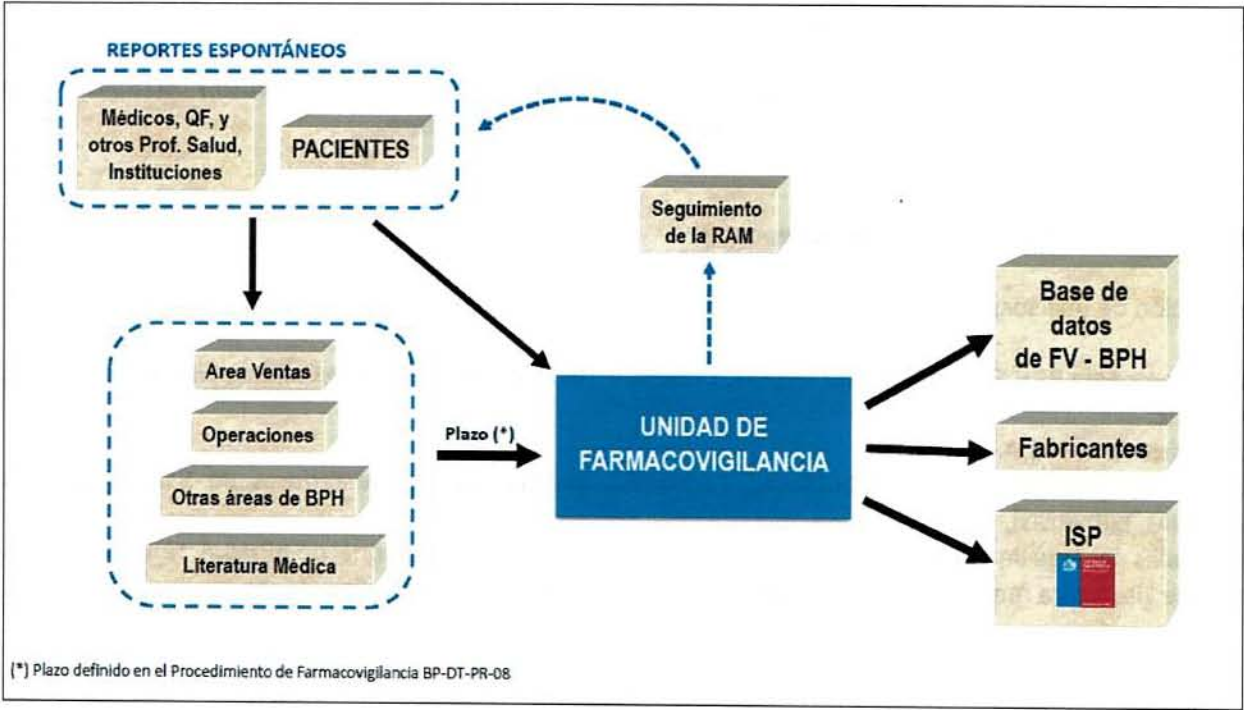
Información de contacto del notificador.

(*) La fecha de inicio de la RAM debe ser posterior o igual a la fecha de inicio del tratamiento con el medicamento sospechoso, de lo contrario no es una sospecha de RAM.

c. Comunicación interna

El personal de BPH S.A. debe transmitir la información del EA o RAM internamente al Encargado de Farmacovigilancia en el mismo día laboral, o dentro de un plazo máximo de 5 día hábiles, por correo electrónico o en forma telefónica, incluyendo al menos la información indicada como mínima. De esta forma el caso puede ser procesado, incluyendo su registro interno, evaluación y notificación a la Autoridad Reguladora en forma oportuna.

Flujograma de Notificación de RAM y otros eventos reportables:



[Handwritten signature]

BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 7 de 25

6.3. Procesamiento de los Eventos Adversos (EA) o Sospechas de RAM

Luego de recibir los datos mínimos para generar un reporte de EA o sospecha de RAM, el EFV procesa la información, siguiendo los pasos descritos a continuación:

a. **Registro Interno de los EA o sospechas de RAM:**

Una vez recibido el EA o sospecha de RAM, ésta se registra en la base de datos de Farmacovigilancia, correspondiente al Registro Interno de Eventos de Farmacovigilancia (BP-DT-DI-05), el cual es completado por el EFV. La información registrada contempla la siguiente información para cada sospecha de RAM:

- N° ID único
- Fecha de toma de conocimiento por BPH
- Caso Inicial o Seguimiento (INI/SEG)
- Medicamento(s) sospechoso(s)
- Evento adverso o RAM
- SERIO/ NO SERIO
- Fecha de inicio del EA o RAM
- Fuente de reporte (Prof. Salud, Paciente, Fuerza de venta, otro)
- Fecha de Notificación al ISP
- N° Referencia RED-RAM
- Nombre y firma de quien ingresó el registro
- Fecha de registro
- Comentarios / N° Referencia para Conciliaciones / Valido o Inválido / otros

Dependiendo del sistema utilizado, manual o informático, pueden agregarse otros campos opcionales al Sistema de Registro, tales como Iniciales del Paciente, N° de Registro Sanitario o Titular, fecha de notificación al fabricante, fecha de envío de Resumen Mensual al ISP, Tipo de caso para Seguimiento, Fecha de Próximo seguimiento, Estado (en análisis, validado, inválido, notificado al ISP), RAM Esperada o Inesperada, entre otros.

El EFV mantiene actualizado el Registro Interno de Eventos de Farmacovigilancia (BP-DT-DI-05), así como todos los documentos fuente (emails, etc.) archivados tal como se describe en la Sección “Archivo de documentos de Farmacovigilancia”, en la Carpeta de Farmacovigilancia:

Servidor\BPH\ Z:\DT\InternoFVigilancia\FV

b. **Clasificación de las sospechas de RAM según criterios de Seriedad**

Cada caso será evaluado y clasificado como **SERIO** o **NO SERIO**, aplicando el criterio de seriedad establecido por la Autoridad Reguladora:

Reacción Adversa Seria o Grave:

Cualquier RAM que cumpla con al menos una de las siguientes condiciones:

- Que ponga en peligro la vida o sea mortal (RAM de riesgo vital o que cause muerte)
- Que implique incapacidad o invalidez grave
- Que cause o prolongue la hospitalización

La clasificación resultante de esta evaluación se incluirá en el campo correspondiente (Serio/No-Serio) en la base de datos de farmacovigilancia.



BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 8 de 25

c. Clasificación de las sospechas de RAM como Esperadas o Inesperadas

El EFV revisa si la monografía oficial del medicamento (Folleto de información al profesional, aprobado por el ISP) y/o textos especializados de Biomedicina, incluyen dicha reacción adversa para el o los medicamentos sospechosos. De esta forma, dependiendo de si la RAM está descrita o no, se clasifica como Esperada o Inesperada. Esta clasificación se documenta en el campo correspondiente del Registro Interno de sospechas de RAM o en el campo “Comentarios”.

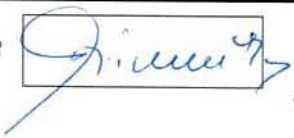
El EFV establece una comunicación con el centro de salud, profesional de la salud y/o paciente que dio cuenta del caso de sospecha de RAM que involucró a un medicamento comercializado por BPH S.A. con el fin de recabar todos los antecedentes que permitan completar la información básica para definir la sospecha de reacción adversa. Esto se realiza idealmente en forma inmediata, pero siempre dentro de los plazos establecidos en la Sección de Seguimiento de casos.

6.4. Evaluación de la RAM: Análisis de Causalidad

El EFV aplica la clasificación utilizada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia del ISP para evaluar las sospechas de RAM, correspondiente al método de evaluación descrito por el Centro colaborador de OMS, The Uppsala Monitoring Centre, a toda sospecha de la que tome conocimiento.

Este método clasifica las sospechas de RAM en:

- a. **Definitiva:**
Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada; dechallenge) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición (rechallenge) concluyente.
- b. **Probable:**
Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar (dechallenge) el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición (rechallenge) para asignar esta definición.
- c. **Posible:**
Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- d. **Improbable:**
Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- e. **Condicional/No clasificada:**
Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.



BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 9 de 25

- f. **No evaluable/ Inclasificable:**
Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

6.5. Notificación de las Sospechas de RAM a la Autoridad Reguladora (ISP)

BPH S.A. notifica al ISP las **sospechas de RAM**, que involucren a todos los medicamentos de su titularidad, incluyendo si fuera el caso, vacunas, productos biológicos, biotecnológicos, entre otros.

De acuerdo con lo establecido por el ISP, además de RAM, BPH S.A. también puede notificar con el mismo formulario de Sospecha de RAM las siguientes **situaciones especiales**:

- Reportes relacionados con el mal uso y errores de medicación, si están asociados con sospechas de reacciones adversas.
- Situaciones de abuso o dependencia, cuando corresponda a un efecto no conocido previamente, o cumpla alguno de los criterios para ser calificado como grave.
- Medicamentos pertenecientes a grupos farmacológicos expuestos a potencial desarrollo de resistencia.
- **Falta de eficacia de medicamentos** cuya falta de eficacia represente un alto riesgo de daño para el paciente (ver detalles en sección **6.6. Quejas de Calidad de Productos**).
- Casos de intoxicación aguda o crónica.

Formato y Plazos de Notificación al ISP:

La notificación al ISP de una sospecha de RAM o evento reportable la realiza el Encargado de Farmacovigilancia utilizando el **Formulario de Notificación de Reacciones Adversas**, elaborado por el ISP (**Anexo 1**) o a través del sistema de reporte en línea **RED-RAM** (Link <http://sistemared-ram.ispch.gob.cl/farmacovigilancia/Login.aspx>)

Es importante considerar la codificación adecuada de la RAM o Evento adverso usando la terminología según el diccionario médico utilizado por el ISP:

WHO-Art (<https://www.who-umc.org/vigibase/services/learn-more-about-who-art/>), o

MedDRA (<https://www.meddra.org/>) u otro que sea apropiado.

Debe verificarse el cumplimiento de los requisitos del proceso, tanto al ingresar los datos al Registro Interno de Farmacovigilancia como al notificarlos al ISP mediante el sistema RED-RAM.

BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 10 de 25

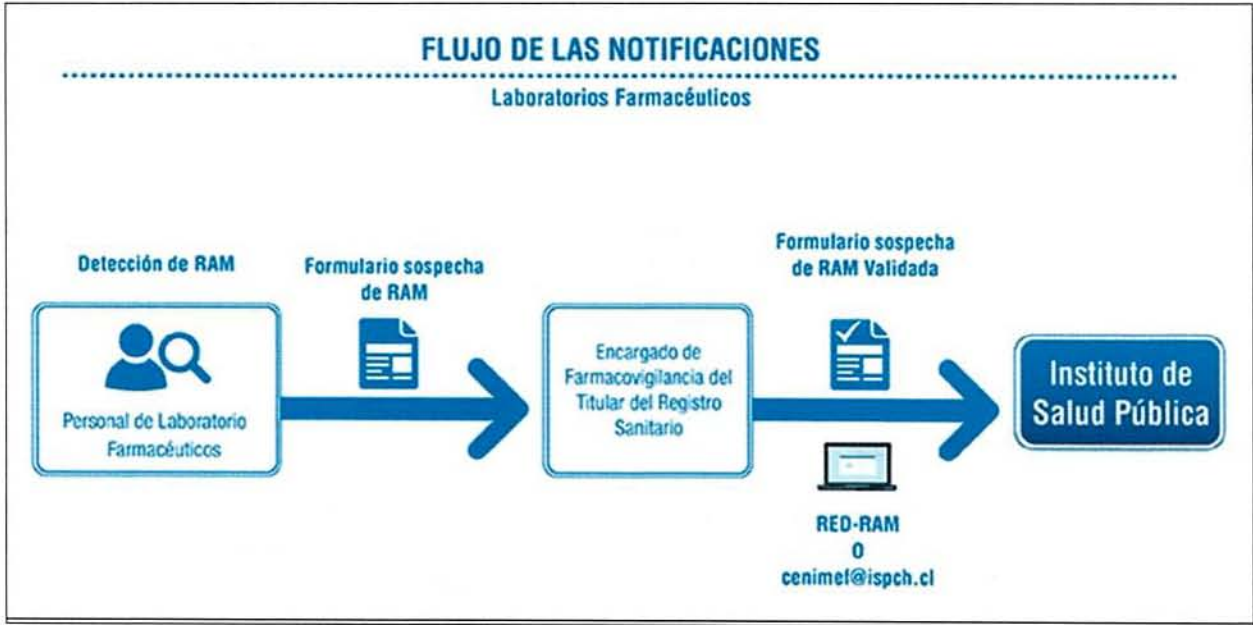
Las notificaciones en Formulario Word son enviadas por uno de los siguientes medios:

- A través de email, como archivo adjunto, al correo electrónico: cenimef@ispch.cl
- A través de oficina de partes, a la dirección Avda. Marathon 1000, Ñuñoa, Santiago, dirigido al subdepartamento Farmacovigilancia.

Con respecto a los **plazos de notificación** al ISP, toda RAM **GRAVE, INESPECÍFICA** o que involucre **medicamentos de reciente comercialización** (con menos de 5 años de su introducción en Chile) deberá ser comunicada de forma **inmediata al ISP**, y en un plazo máximo de **15 días calendario** a partir de la fecha de toma de conocimiento del hecho por parte de BPH S.A.

Las sospechas de RAM que no cumplan ninguno de los 3 criterios anteriores son notificadas **en forma mensual, individualmente**, dentro del plazo de 30 días corridos desde la fecha de toma de conocimiento.

Los documentos que acreditan la notificación al ISP deben ser almacenados en la Carpeta DT Farmacovigilancia.



Fuente: Sitio web del Instituto de Salud Pública www.ispch.cl

6.6. Queja de Calidad de Productos

El EFV debe Derivar al Área de Quejas de Calidad los casos de Farmacovigilancia que estén asociados a quejas en la calidad o falta de eficacia de un producto, para que dicha área pueda seguir los procesos de investigación correspondiente, detallados en el Procedimiento de Recepción e Investigación de Quejas (BP-DT-PR-06).

Si el área de quejas de calidad recibe una queja asociada a falta de eficacia, debe derivarla al área Farmacovigilancia para determinar su reportabilidad al ISP.

En algunos casos una queja puede ser al mismo tiempo de Farmacovigilancia y de Calidad. Cuando se da esta situación se siguen dos procedimientos paralelos e independientes, el de Farmacovigilancia y el procedimiento de investigación descrito en el **punto 6.3** del presente documento. De acuerdo con esto, la queja tendría 2 números de identificación, uno correspondiente a cada proceso independiente. Estos casos podrían corresponder a los siguientes escenarios:

BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 11 de 25

a. Falta de eficacia terapéutica

Las quejas de Falta de Eficacia, además de investigarse, deben derivarse a Farmacovigilancia, registrando el caso en la base de datos o sistema de Registro de Farmacovigilancia y manejarse según el Procedimiento de Farmacovigilancia (BP-DT-PR-08), incluyendo el seguimiento del caso y la determinación de reportabilidad al ISP, de acuerdo con Instructivo para la notificación de sospechas de RAM, dependiendo de si se trata de alguno de los siguientes grupos terapéuticos:

- Grupos farmacológicos expuestos a potencial desarrollo de resistencia: antimaláricos, antituberculosos, antirretrovirales, entre otros.
- Medicamentos cuya falta de eficacia represente un alto riesgo de daño para el paciente: quimioterapéuticos, terapia anticoagulante, anticonvulsivantes, inmunomoduladores, anestésicos generales y anestésicos locales, entre otros.
- Medicamentos de impacto en la opinión pública: vacunas, anticonceptivos y otros tratamientos hormonales, entre otros.
- Medicamentos Biotecnológicos
- Otros medicamentos que determine la agencia reguladora (ISP).

b. RAM

Las quejas por la calidad de un producto y que están asociadas a una reacción adversa (RAM), además de investigarse, deben derivarse a Farmacovigilancia, registrando el caso en la base de datos o sistema de Registro de Farmacovigilancia y manejarse según el Procedimiento de Farmacovigilancia (BP-DT PR-08), incluyendo el seguimiento de la RAM y la notificándola al ISP.

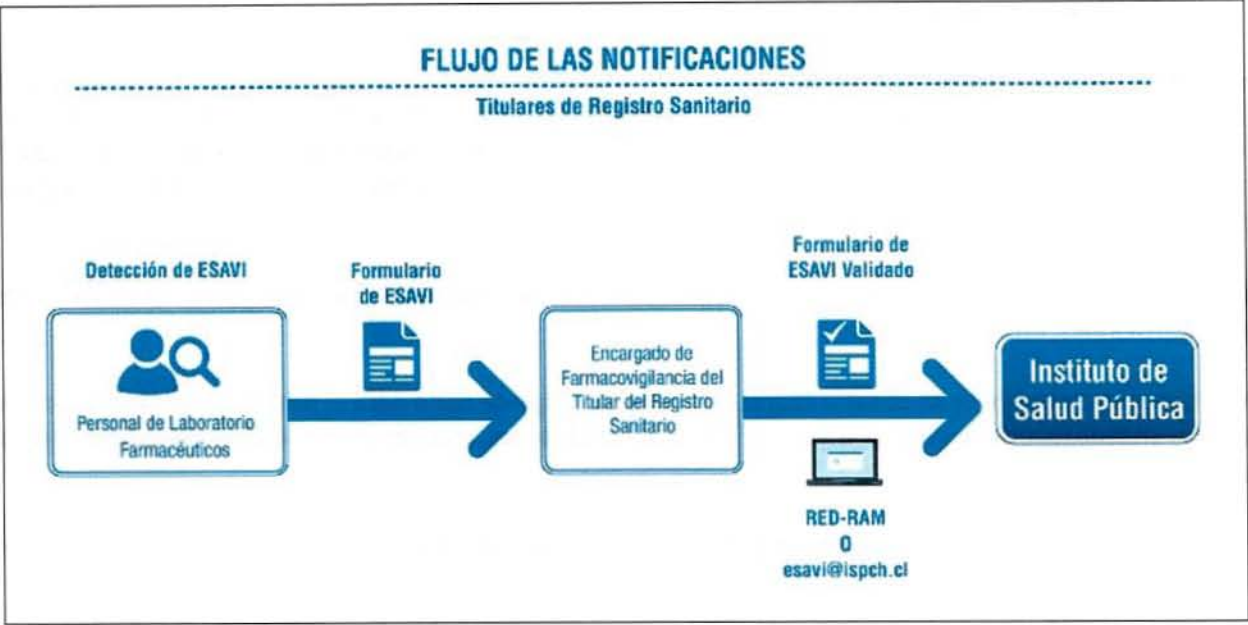
Cualquier información adicional relevante para Farmacovigilancia obtenida durante el contacto con el cliente, debe informarse a Farmacovigilancia y manejarse como un seguimiento del caso. Dentro de esto se incluye, por ejemplo, N° de lote, presentación, dosis utilizada, información del paciente (historia clínica), medicamentos concomitantes, acciones tomadas (aumentar o disminuir la dosis, suspender el tratamiento), resultado (recuperado, no recuperado, recuperándose), entre otras.

6.7. Notificación de ESAVI y EPRO al ISP

Al igual que las RAM, los eventos supuestamente atribuibles a vacunación e inmunización (ESAVI) y errores programáticos (EPRO) deben recibirse, registrarse internamente, evaluarse y notificarse al ISP. Para ello el EFV sigue el mismo procedimiento y plazos que para las RAM, pero en este caso utilizando el Formulario correspondiente para ESAVI y EPRO. Dicho Formulario está disponible en el sitio web del ISP, y se envía al correo electrónico: esavi@ispch.cl.

También pueden reportarse ESAVI y EPRO a través de la Plataforma RED-RAM:

<http://sistemared-ram.ispch.gob.cl/farmacovigilancia/Login.aspx>



6.8. Validación de Calidad y Completitud de las notificaciones de RAM

La calidad y completitud de la información será validada por una persona distinta a quien ingresó los datos en el Formulario de Notificación de RAM del ISP, ya sea mediante revisión de la notificación en Formato Word (Anexo N°1) o mediante el sistema de notificación en línea RED-RAM utilizando el perfil de revisor.

Por ejemplo:
Si la notificación es ingresada por el Encargado de Farmacovigilancia, ésta es revisada por el DT o quien éste designe, antes de ser sometida al ISP.

Para validar la calidad y completitud, debe revisarse que cada notificación de RAM cumple con los criterios descritos a continuación:

Validación Notificación de Sospecha de RAM al ISP	SI/NO
1. Cumple con los criterios mínimos establecidos en el Instructivo de Notificación de RAM del ISP	
2. Los campos obligatorios del Formulario de RAM (en base al sistema RED-RAM) están completos	
3. Hay consistencia entre el documento fuente y los datos ingresados al formulario de notificación de RAM (no hay omisiones de datos ni información agregada, como interpretaciones personales)	
4. La RAM está codificada correctamente	
5. El medicamento sospechoso está codificado correctamente	
6. Existe una relación temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la RAM	

(*) Nota: aquellos casos que son inválidos porque falta alguno de los 4 criterios mínimos, también deben registrarse en el sistema de Farmacovigilancia. Para asegurarse de que se trata de un potencial caso real, deberá realizarse un seguimiento inmediato con el notificador para obtener la información faltante, tal como se describe en la sección de “Seguimientos”.

BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 13 de 25

6.9. Resumen mensual de RAM notificadas al ISP

Adicionalmente, de acuerdo con el **Ord.387**, todos los meses el EFV envía al ISP un **Resumen Mensual** de todos los casos que han sido enviadas en el mes previo, indicando N° de Notificaciones de 15 días y N° de Notificaciones de 30 días. Este resumen debe enviarse durante los 5 primeros días hábiles del mes siguiente al que se informa.

En el caso de que no se hayan recibido Eventos de Farmacovigilancia o RAM, el EFV envía un mail al correo electrónico: cenimef@ispch.cl, indicando que no se han registrado eventos que reportar.

Los documentos que acreditan el envío del Resumen Mensual al ISP deben ser almacenados en la Carpeta DT Farmacovigilancia

6.10. Archivo de documentos de Farmacovigilancia

La integridad de las notificaciones de sospechas de RAM se resguarda mediante el archivo de éstas en condiciones controladas y organizadas.

Las notificaciones de sospechas de RAM recibidas por BPH (documento fuente) son almacenadas en forma digital en la carpeta de Farmacovigilancia (carpeta electrónica) con restricción de acceso. Los correos electrónicos recibidos se guardan en formato PDF, y los documentos recibidos en forma física se escanean y se suben a la carpeta electrónica. En el caso de las notificaciones de RAM recibidas en forma telefónica, la información se transcribe en forma exacta y completa a un email que se envía a Farmacovigilancia. Este email se archiva en formato PDF.

La Carpeta de Farmacovigilancia tiene acceso restringido sólo al Director Técnico, Encargado de Farmacovigilancia y Gerente de Garantía de Calidad o a quien se determine según necesidad. El Link es:

Servidor\BPH\ Z:\DT\InternoFVigilancia\FV

Existe un sistema de respaldo de la información, correspondiente a copias de seguridad almacenadas en el Servidor Cloud y en Disco Duro externo de Informática (IT).

En el caso de documentos recibidos en papel, éstos serán escaneados y guardados en la carpeta electrónica de Farmacovigilancia. Estos documentos en papel, también se mantendrán en archivo físico, para lo cual se guardan en un gabinete o caja fuerte o estante especial ignífugo y a prueba de agua, con llave o clave, en la oficina del DT, en un espacio específico para los archivos importantes, esenciales y confidenciales.

La Carpeta de DT Farmacovigilancia se ubica en la Oficina del DT o del EFV.

El EFV conserva una copia de la documentación respectiva de las sospechas de RAM y de su notificación al ISP y/o Fabricante a fin de completar o realizar el seguimiento en caso necesario.



BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 14 de 25

6.11. Validación del Sistema de Registro Interno de Eventos de Farmacovigilancia

El registro interno de Eventos de Farmacovigilancia será validado mediante una lista de chequeo que se detalla en el Documento Interno de Lista de Chequeo para validación de Registro de RAM (BP-DT-DI-14)

a. **Objetivo:**

La aplicación de una lista de chequeo para validación del Registro de notificaciones de sospechas de RAM y eventos adversos tiene por objetivo asegurarse de que este registro contiene los campos mínimos requeridos por la Autoridad Reguladora (y aquellos campos que permiten hacer una evaluación adecuada de la información), como también asegurar el funcionamiento, mantenimiento, seguridad, control de cambios, control de acceso y respaldo del sistema, en caso de que éste sea informatizado.

b. **Frecuencia de Validación:**

Si se trata de un sistema manual o una planilla Excel, esta validación debe aplicarse con una frecuencia de al menos 1 vez al año o cada vez que sea necesario, teniendo presente que las regulaciones se van actualizando periódicamente, por lo que los registros deben revisarse también periódicamente, para estar en cumplimiento con los cambios regulatorios.

Si se trata de un sistema informatizado más complejo, la validación debe hacerse con una frecuencia mayor de acuerdo con el volumen de casos (ej. frecuencia mensual), para asegurarse de que el funcionamiento y configuración están correctos y no se están perdiendo datos.

c. **Responsables:**

Será responsabilidad del **Encargado de Farmacovigilancia** estar al día en las regulaciones vigentes de Farmacovigilancia y hacer las modificaciones necesarias en el sistema de Registro.

Será responsabilidad del **Gerente de Garantía de Calidad o Director Técnico**, o quien éstos designen, realizar la validación anual y las validaciones de modificaciones puntuales que sean necesarias.

d. **Documentación y archivo de las validaciones:**

Debe documentarse la evidencia de las validaciones. Estos documentos se archivan en formato digital y/o físico, siguiendo el mismo procedimiento de archivo descrito en la Sección **“Archivo de documentos de Farmacovigilancia”**.

6.12. Notificación de RAM a Fabricantes

El Encargado de Farmacovigilancia de la compañía o quién el designe, informa de las sospechas de RAM a los Fabricantes según los requerimientos internos de cada Fabricante y los acuerdos contractuales con éstos, utilizando para ello los medios, sistemas o formularios que cada Fabricante entrega a BPH S.A, según corresponda.

BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 15 de 25

En el caso de que el Fabricante no cuente con un medio, sistema o formulario para notificar las sospechas de RAM recibidas por BPH S.A, el EFV puede notificar al Fabricante, usando el Formulario de Notificación de RAM del ISP (ver anexo 1).

Los documentos que acreditan la notificación al Fabricante deben ser almacenados en la Carpeta DT Farmacovigilancia.

La Notificación de sospecha de RAM al Fabricante es independiente de la comunicación que se realice a la autoridad sanitaria local.

6.13. Seguimiento de Casos

Se determina y documenta si un caso requiere o no seguimiento, al momento de recibir y registrar una notificación inicial de sospecha de RAM o evento adverso (EA). Para ello, se debe determinar si el caso requiere seguimientos y cuántos, dependiendo de su naturaleza (caso de muerte o riesgo vital, serio, no serio, descrito, no descrito) y tipo de caso (A, B, C, D), basándose en la tabla de seguimientos. Este análisis deberá documentarse en el Registro Interno de Notificación de sospechas de RAM, como también, deberán agendarse los intentos de contacto mediante un sistema que permita alertar en la fecha que corresponde, por ejemplo, en el calendario MS Outlook u otro similar.

El seguimiento de los casos iniciales será realizado por el EFV y tendrá como objetivo recolectar información adicional relevante para el análisis del caso y que no fue posible obtener en el reporte inicial (por ej. medicamentos concomitantes, fechas específicas, historia médica, N° de lote del producto, dosis, mayor detalle de la RAM o evento adverso, acción tomada, etc.) así como también obtener información sobre la evolución de la RAM

Los contactos con el paciente o reportante se realizarán por vía telefónica o vía correo electrónico. Cuando el contacto sea mediante correo electrónico, se incluirá una nota al final del éste que permita dar cumplimiento a las leyes locales de protección de datos personales y confidencialidad de la información, y obtener consentimiento para volver a ser contactado.

Tabla de Seguimientos:

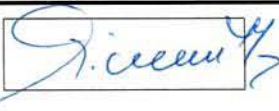
Los seguimientos se realizarán de acuerdo con la siguiente tabla:

Tipo de caso:	A	B	C	D
	No Serio Esperado	No-serio Inesperado	Otros casos serios	Riesgo vital Muerte
N° de intentos de contacto	0	1	2	3
Plazo de contactos	N/A	10 días	5 y 10 días	1, 5 y 10 días

Los casos No Serios y esperados (descritos en el Folleto médico), no requieren seguimiento obligatorio.

El plazo de contacto rige desde la fecha en que el Área de Farmacovigilancia recibe la Notificación de sospecha de RAM o EA.

Los intentos de contacto se documentarán en el Formulario de Seguimiento BP-DT-FO-XX. Luego de completar los intentos de contacto de acuerdo con la tabla, el caso se cierra, salvo que a criterio del Director Técnico deba continuarse con los intentos de contacto. El cierre de un caso se documenta en la sección de Comentarios en el Registro Interno de casos de Farmacovigilancia.



BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica
		Código: BP-DT-PR-08
		Vigencia: Sep-2022
		Revisión: Sep-2027
		Versión: 05 Página 16 de 25

Casos inválidos de riesgo vital o muerte:

A los casos iniciales recibidos por Farmacovigilancia que no cumplan con los 4 criterios mínimos para constituir un caso válido, pero que sean de riesgo vital o muerte (potencial tipo D), se les hará seguimiento inmediato, dentro del plazo de 1 día hábil, con la cantidad de intentos de contacto que sean necesarios hasta obtener el criterio mínimo faltante, con el objetivo de asegurarse que se trata de un caso real que requiere registro, evaluación y notificación al ISP.

Otros casos inválidos:

Para cualquier otro caso inválido que no cumpla con los 4 criterios mínimos, se hará un seguimiento en base a la clasificación que potencialmente aplique con la información preliminar que se tenga (A, B o C) antes de descartarlo.

Todos los casos inválidos se registran como tales (Inválidos) en el Registro de Farmacovigilancia, asignándoles el correspondiente N° correlativo. La justificación para descartarlo como caso válido debe quedar consignada en la sección de comentarios.

Seguimiento de casos de Falta de eficacia:

Considerarlo Tipo B, salvo que esté asociado a una RAM seria o riesgo serio (ver criterios de seriedad) en cuyo caso se considera Tipo C.

6.14. Proceso de Revisión de Literatura médica

Dentro de las diferentes fuentes de reporte de RAM, la literatura médica es una de ellas, debido a que muchos casos de reacciones adversas a medicamentos (RAM) se publican en artículos de revistas científicas. La Literatura médica se revisa periódicamente para identificar RAM ocurridas con principios activos comercializados por BPH, es decir, se buscan RAM asociadas a la molécula, independiente del nombre de fantasía o fabricante.

Esta revisión se realiza a un listado de revistas médicas seleccionadas por BPH, el cual incluye las publicaciones que cumplan con los siguientes cuatro criterios:

- Revistas chilenas
- Revistas que cubren las áreas terapéuticas de los productos comercializados por BPH
- Revistas de asociaciones o sociedades médicas nacionales
- Revistas cuyos artículos son accesibles vía online

La selección de revistas es responsabilidad del EFV. Este listado debe revisarse al menos una vez al año, asegurándose de que estén cubiertas todas las áreas terapéuticas de interés para BPH, y se actualiza cada vez que se identifica que una revista científica recién publicada cumple con los criterios y disponibilidad para ser incluida en el listado.

Esta revisión anual se documenta en el Listado de Literatura Médica (BP-DT-DI-18).

La frecuencia de revisión de cada revista dependerá de su frecuencia de publicación (mensual, trimestral, etc.), la cual quedará consignada en el Listado. La revisión se realizará en forma electrónica (revisión online) en el sitio web de la revista y se documentará en el Formulario de Revisión de Literatura Médica (BP-DT-FO-25)

La documentación de la revisión deberá incluir lo siguiente:

- Título de la revista, volumen, número y año
- Resultado de la revisión (indicando si se identificaron RAM o no)
- Nombre y cargo del revisor
- Fecha de revisión

BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 17 de 25

En caso de encontrarse una RAM, la descripción de ésta debe registrarse en el Formulario (BP-DT-FO-25), incorporando los datos anteriormente señalados y el título del artículo, páginas y número de Registro de Farmacovigilancia, asignado por BPH. Debe anexarse la copia del artículo.

Las RAM identificadas, además de registrarse en la base de datos de Farmacovigilancia de BPH, deben notificarse a la Autoridad Reguladora (ISP), en los casos que aplique, utilizando las vías de reporte consignadas en el procedimiento BP-DT-PR-08 para todas las RAM.

La documentación se archiva siguiendo los procedimientos de la sección **Documentación y Archivo**.

6.15. Proceso para gestionar los problemas urgentes de seguridad

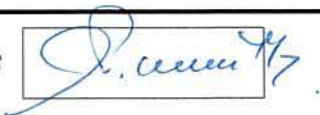
Definición problema urgente de seguridad:

Problema de seguridad que puede poner en riesgo la vida o salud de las personas y que requiere tomar medidas inmediatas.

- a. Si un empleado de la compañía detecta un problema urgente de seguridad debe ser comunicado inmediatamente al responsable de Farmacovigilancia.
- b. Si el fabricante detecta un problema urgente de seguridad de alguno de sus productos, debe informarlo inmediatamente al Director Técnico y éste al Encargado de Farmacovigilancia.
- c. El Encargado de Farmacovigilancia citará al Comité de Evaluación de Beneficio-Riesgo (CEBR) para determinar las medidas a tomar dependiendo de la naturaleza del problema urgente de seguridad, las que pueden ser:
 - Comunicación con la Autoridad Reguladora (ISP)
 - Comunicación con Distribuidores
 - Comunicación con los profesionales de la salud
 - Retiro voluntario de un lote, o del producto completo
 - Comunicación con el fabricante
- d. Si en las reuniones periódicas del Comité CEBR se identifica un problema urgente de seguridad, se procederá de la misma forma indicada en el punto anterior (letra c), determinando las medidas necesarias

Responsabilidades:

Cargo	Responsabilidades y plazo
Encargado de Farmacovigilancia	Una vez recibida la información de un problema urgente de seguridad, y en coordinación con el Director Técnico , citará al Comité de evaluación de beneficio-riesgo, en forma extraordinaria, en un plazo de 1 día hábil
Comité de evaluación de beneficio-riesgo	En respuesta a la citación extraordinaria o al identificar un problema urgente de seguridad durante las reuniones periódicas, determinará las medidas a tomar de acuerdo con cada situación en particular y el Plan comunicacional. Deberá dejar en Acta las conclusiones tomadas
Encargado de Farmacovigilancia	Deberá comunicar a la Autoridad Reguladora (ISP) el problema urgente de seguridad identificado y las medidas tomadas o plan de acción en el plazo que determine el comité (inmediatamente si corresponde, y dentro de un plazo máximo de 5 días hábiles)



BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica
		Código: BP-DT-PR-08
		Vigencia: Sep-2022
		Revisión: Sep-2027
		Versión: 05 Página 18 de 25

Integrantes del Comité CEBR:

Pueden incluirse las siguientes áreas según la naturaleza del problema de seguridad:

- Gerencia General
- Dirección Técnica
- Encargado de Farmacovigilancia
- Gerencia de Garantía de Calidad
- Gerencia de Regulatorio
- Gerencias de otras áreas según necesidad

Registros en Acta de reunión:

Las decisiones o acuerdos del Comité CEBR se registrarán en el Formulario Acta de reunión (BP-DT-FO-26), la que será firmada por todos los asistentes y el EFV la subirá a la carpeta de acceso común a todos los integrantes del Comité CEBR.

Método de comunicación a la Autoridad Reguladora (ISP):

Los problemas urgentes de seguridad serán comunicados a la Autoridad Reguladora (ISP) mediante alguno de estos dos métodos:

- Carta entregada a través de oficina de partes, a la dirección Avda. Marathon 1000, Ñuñoa, Santiago, dirigida al Jefe del Subdepartamento de Farmacovigilancia
- Correo electrónico dirigido al Jefe del Subdepartamento de Farmacovigilancia con copia a cenimef@ispch.cl

Documentación y archivo de documentos del Comité CEBR:

Debe documentarse tanto el Acta del Comité CEBR como la evidencia de las comunicaciones con el ISP o con las áreas de la compañía que corresponda según las medidas tomadas para gestionar el problema urgente de seguridad. Esto incluye documentar el envío de la comunicación y confirmación de recepción por parte del ISP.

Estos documentos se archivan en formato digital y/o físico en la carpeta de Farmacovigilancia, cumpliendo con los mismos estándares de archivo descritos en la sección de **Archivo de documentos de Farmacovigilancia**.

6.16. Planes de Manejo de Riesgo

De acuerdo con lo estipulado en la Norma Técnica N. 140/2012 y Resolución Exenta 3496/2013, un Plan de Manejo de Riesgos (PMR) debe presentarse ante la Autoridad Reguladora sólo en caso de ser requerido por resolución fundada. Este requisito aplica a las moléculas nuevas, productos biotecnológicos, y biosimilares que ya tienen el requerimiento de PMR. En el caso de las vacunas, de acuerdo con la Resolución Exenta 4115/2013, el PRM se presenta junto con la solicitud de registro.

De acuerdo con el procedimiento para la Elaboración de Planes de Manejo de Riesgo (PMR) (BP-DT-PR-15), el EFV es informado por el DT o Área de Registro cada vez que hay un requerimiento de PRM.

Posteriormente, el EFV consulta con el fabricante si éste cuenta con una copia vigente de PMR y la revisa para verificar si requiere cambios aplicables a Chile. Si viene en otro idioma debe traducirse al español.

Si el fabricante no cuenta con un PMR válido para Chile, debe elaborarse un documento completamente nuevo. Una vez completa la elaboración, revisión y aprobación interna del PMR, éste se envía a la Autoridad Reguladora dentro del plazo estipulado.

BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 19 de 25

Debe evaluarse si es necesario implementar medidas de minimización de riesgo de rutina o adicionales. La implementación de éstas es gestionada por el Comité CEBR, liderado por el EFV, con la participación de un representante del área Comercial según sea necesario.

El listado de productos con requisito de PMR, el registro y archivo de los PMR presentados al ISP, así como el proceso completo, se encuentra detallado en el Procedimiento de Elaboración de Planes de Manejo de Riesgo (PMR) (BP-DT-PR-15).

6.17. Evaluación de la Relación Beneficio/Riesgo de los Medicamentos

La evaluación Beneficio/Riesgo será realizada por asesores externos, y será responsabilidad del Comité Interno CEBR la validación y aprobación de las conclusiones.

Para tal efecto el Comité CEBR se reunirá con una frecuencia de al menos una vez al año, para revisar, discutir y analizar la información entregada por el asesor externo. La frecuencia de estas evaluaciones debe ser consistente con la frecuencia de los **Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**, en los cuales se incluye toda la información de seguridad del producto, tanto en forma acumulada, como durante el período correspondiente al IPS.

Los productos que serán sometidos a estos análisis serán todos aquellos que tienen requerimiento de presentar Planes de Manejo de Riesgo e IPS, y todos aquellos que el Comité EBR decida evaluar en función de su naturaleza o volumen de quejas de calidad y RAM recibidas.

Los informes de los asesores externos y las Actas de las reuniones de este comité serán archivadas en forma física y digital en la carpeta de Farmacovigilancia, y cumpliendo con los mismos estándares de archivo aplicados para las notificaciones individuales de sospechas de RAM (de acuerdo con la sección **Archivo de documentos de Farmacovigilancia**).

En la situación eventual en que el Comité y/o Asesores externos determinen que la relación Beneficio/Riesgo es desfavorable, se tomarán las siguientes medidas:

- Comunicación a la Autoridad Reguladora
- Determinación de las medidas que aplique tomar (retiro de un lote, retiro del producto del mercado, comunicación a los profesionales de la salud, comunicación a los pacientes, actualización del folleto médico, etc).
- Actualización del Plan de Manejo de Riesgo y del Informe Periódico de Seguridad, correspondientes al producto
- Envío del PMR y el IPS actualizados a la Autoridad Reguladora.

6.18. Informe Periódicos de Seguridad

De acuerdo con lo estipulado en la Norma Técnica N. 140/2012 y Resolución 2741/2013, un Informe Periódico de Seguridad (IPS) debe presentarse ante la Autoridad Reguladora **sólo en caso de ser requerido por resolución fundada**. Este requisito aplica a las moléculas nuevas, productos biotecnológicos, vacunas y biosimilares y a cualquier otro medicamento que el ISP determine.

La presentación de IPS es requerida a partir de la fecha de primera comercialización del producto en Chile y su finalidad es actualizar la información de seguridad, incluyendo información de las sospechas de RAM del período de referencia, así como una evaluación científica actualizada del balance beneficio-riesgo.

BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica
		Código: BP-DT-PR-08
		Vigencia: Sep-2022
		Revisión: Sep-2027
		Versión: 05 Página 20 de 25

Elaboración:

Para la elaboración de los IPS, el EFV debe utilizar el formato de Resumen Ejecutivo requerido por el ISP, en idioma español. Este documento se envía al ISP en formato digital, ya sea al correo electrónico cenimef@ispch.cl, o en un CD u otro medio digital. Adicionalmente, se puede acompañar por el IPS original (PSUR), ya sea en español o inglés.

Revisión y Aprobación:

El IPS deberá ser revisado y aprobado por una persona distinta a quien lo elabora, pudiendo ser el Director Técnico o quien éste designe.

Archivo y Documentación:

El EFV conserva una copia de la documentación respectiva del IPS y de su notificación al ISP, siguiendo el mismo procedimiento de archivo descrito en la sección **Archivo de documentos de Farmacovigilancia**. Además, el EFV debe completar el Registro llamado **"Listado de Productos con requerimiento de IPS"**.

6.19. Comunicación a la Autoridad Reguladora de cambios en la relación Beneficio/Riesgo

Una vez completada la evaluación de la relación Beneficio/Riesgo, validada y aprobada por el Comité Interno CEBR y cuando el cambio en esta relación Beneficio/Riesgo es desfavorable, deberá ser comunicado a la Autoridad Reguladora en forma inmediata, dentro de un plazo de 5 días hábiles, siguiendo el mismo procedimiento descrito para la gestión de problemas urgentes de seguridad.

Responsabilidades:

- El EFV se encarga de la redacción de la carta y los detalles pertinentes.
- Director Técnico firma la carta y la envía al ISP con copia a los integrantes del Comité EBR

Método de comunicación al ISP:

Los cambios en la relación beneficio/riego de los productos serán comunicados a la Autoridad Reguladora (ISP) mediante alguno de estos dos métodos:

- Carta entregada a través de oficina de partes, a la dirección Avda. Marathon 1000, Ñuñoa, Santiago, dirigida al Jefe del Subdepartamento de Farmacovigilancia
- Correo electrónico dirigido al Jefe del Subdepartamento de Farmacovigilancia con copia a cenimef@ispch.cl

Plazo de comunicación:

Se enviará la comunicación a la Autoridad Reguladora en forma inmediata dependiendo de la naturaleza del cambio en la relación Beneficio/Riesgo y con un plazo máximo de 5 días hábiles.

Documentación y archivo de la Comunicación:

Debe documentarse la evidencia del envío de la carta al ISP y confirmación de recepción de la comunicación. Estos documentos se archivan en formato digital y/o físico, siguiendo el mismo procedimiento de archivo descrito en la sección **Archivo de documentos de Farmacovigilancia**.



BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 21 de 25

6.20. Interacción de Farmacovigilancia con Departamento Regulatorio

El EFV debe asegurar una comunicación expedita con el Departamento Regulatorio, para un flujo de información adecuado, especialmente en lo que respecta a requerimientos especiales de la Autoridad Sanitaria, Planes de Manejo de Riesgo, Informes Periódicos de Seguridad, y registro de nuevos productos, de acuerdo con el Procedimiento de Elaboración de Planes de Manejo de Riesgo (PMR) (BP-DT-PR-15).

El EFV debe coordinar con el Departamento Regulatorio las acciones necesarias de acuerdo con las medidas de minimización de riesgos que requieran, entre otras, modificaciones en los folletos de información al profesional y al paciente.

Actualización de folletos de información al profesional:

Cuando dentro de las medidas de minimización de riesgo se decide agregar información nueva a los folletos de información al profesional y al paciente, antes de incorporar esta acción en el documento de Plan de Manejo de riesgo, debe coordinarse en el Comité CEBR, y especialmente entre el área de Farmacovigilancia, Dirección Técnica y Departamento Regulatorio.

Dependiendo de la factibilidad y urgencia de esta medida, el EFV en conjunto con el Gerente de Regulatorio procederá a coordinar los pasos de acuerdo con los propios procedimientos de esta área, incluyendo:

- Persona que estará a cargo de la actualización de contenidos
- Plazo en se completará y quién aprobará las modificaciones internamente
- Plazo en que se solicitará aprobación de la Autoridad reguladora (ISP)
- Plazo en que se implementará el cambio (por ej. cuándo estarán disponibles los nuevos folletos para pacientes en los estuches del producto)

Responsabilidades:

Área de Farmacovigilancia	Cita a reunión del Comité CEBR para proponer las medidas de minimización de riesgo relacionadas a actualizar los folletos de información del producto
Comité Evaluación Beneficio/Riesgo	Aprueba los cambios que se requieren hacer y definirá en qué plazo se requiere completar. Deberá quedar en Acta esta aprobación o la decisión de no hacer cambios.
Departamento Regulatorio	estará a cargo de la actualización de los folletos, redactando los textos apropiados en coordinación con Farmacovigilancia
Director Técnico	Aprueba las modificaciones
Departamento Regulatorio	Envía al ISP la solicitud de aprobación de la actualización de los folletos e informa al Comité esta acción y el plazo estimado de aprobación
Área de Farmacovigilancia	Lleva un registro de las acciones tomadas, tal como se indica en el Procedimiento de Elaboración de Planes de Manejo de Riesgo (PMR) (BP-DT-PR-15).
Departamento Regulatorio	Informa de la aprobación de los nuevos folletos y de su fecha de implementación
Área de Farmacovigilancia	Una vez completado el proceso, guarda la evidencia en la carpeta de PMR, de acuerdo con el Procedimiento de Elaboración de Planes de Manejo de Riesgo (PMR) (BP-DT-PR-15).



BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica
		Código: BP-DT-PR-08
		Vigencia: Sep-2022
		Revisión: Sep-2027
		Versión: 05 Página 22 de 25

6.21. Solicitud de Información de seguridad por parte de la Autoridad Regulatoria

El Encargado de Farmacovigilancia es el responsable de dar respuesta inmediata a cualquier requerimiento de información por parte de la Autoridad Reguladora dentro del plazo que ésta determine.

Cuando un empleado del laboratorio recibe una solicitud de información por parte la Autoridad Reguladora (ISP), éste debe derivarla al EFV el mismo día, dentro de un plazo de 24 hrs. de la forma indicada a continuación. Es responsabilidad de quien deriva el asegurarse de tener confirmación de recepción.

- Si la solicitud se recibe en papel (ej. carta certificada) en la Recepción, ésta se entrega al EFV dejando un registro de dicha entrega (libro de registros o libro de novedades).
- Si la solicitud se recibe por teléfono, la solicitud exacta se transcribe en un correo electrónico y se envía al EFV, esperando acuse de recibo.
- Si la solicitud se recibe por correo electrónico, éste se reenvía al EFV, esperando acuse de recibo
- El EFV proporciona un acuse de recibo por correo electrónico a quien identificó y remitió la solicitud de la Autoridad Reguladora. El EFV contacta a la Autoridad Reguladora para confirmar que recibió su solicitud y que responderá dentro del plazo. En esta etapa se le pide clarificación ante cualquier duda sobre lo solicitado, según corresponda.

6.22. Estudios Post-Comercialización

Los estudios post-comercialización o de Fase IV, son necesarios para continuar evaluando la seguridad y eficacia de los medicamentos, cuando ya han sido aprobados y están en el mercado. Un estudio post-comercialización se define como cualquier estudio realizado con medicamentos según las condiciones aprobadas en su ficha técnica o bien en condiciones normales de uso. Los estudios post-autorización pueden ser ensayos clínicos (intervencionales) o estudios observacionales (no intervencionales), tanto retrospectivos como prospectivos.

Los resultados de estos estudios pueden encontrarse en publicaciones científicas, bases de datos de medicamentos, Agencias Reguladoras, revisiones bibliográficas, entre otros, o ser realizados por el mismo Titular del Registro Sanitario.

El EFV de BPH o quien sea designado (por ejemplo, un consultor externo), realizará periódicamente una revisión de los estudios post-comercialización que involucren productos específicos de la compañía, como son aquellos con requerimientos especiales de Planes de Manejo de Riesgo e Informes Periódicos de Seguridad, productos biológicos, biosimilares, vacunas, y productos nuevos en el mercado. Para esto, se utilizarán bases de datos de información de medicamentos, publicaciones científicas y datos publicados por Agencias Reguladoras, tales como los boletines del ISP, Agencias Reguladoras como FDA, EMA y Agencia Australiana, entre otras.

Se llevará un registro de los estudios postcomercialización, realizados en Chile y otros países, que involucren los productos de las categorías mencionados arriba. La información recolectada en los estudios será utilizada en la evaluación beneficio/ riesgo de los medicamentos. Para esto se llevará un registro en el Formulario de Seguimiento Post- Comercialización (BP-DT-FO-27).

6.23. Auditorías

BPH S.A. realiza auditorías o autoinspecciones del Sistema Farmacovigilancia, según se indica en el Programa Anual de Auditorías (BP-GC-PG-02), cumpliendo con lo descrito en el Procedimiento de Auditorías (BP-GC-PR-01), esto es: procesos implicados, registro de las actividades realizadas, acciones a seguir.

BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 23 de 25

6.24. Capacitaciones

Para el Personal de BPH S.A. que participa directa o indirectamente en el Sistema de Farmacovigilancia, existe capacitación continua según se indica en el Programa Anual de Capacitación del Personal (BP-GC-PG-01), cumpliendo con lo descrito en el Procedimiento de capacitación del Personal (BP-GC-PR-03), esto es: procesos implicados y registro de las capacitaciones realizadas.

Adicionalmente, existen Fabricantes con sus propios materiales de entrenamiento, los cuales deben realizarse de acuerdo con las especificaciones y plazos de cada fabricante y los acuerdos contractuales con éstos.

7. **REGISTROS**

Código	Nombre	Tipo	Almacenaje	Tiempo mín. de Retención
S/código	Formulario Notificación de RAM al ISP	Digital	Carpeta DT Farmacovigilancia: Servidor\BPH\Z:\DT\InternoFVigilancia	7 años
BP-DT-DI-05	Registro Interno de Eventos de Farmacovigilancia	Manual	Oficina de Encargado de Farmacovigilancia	7 años
BP-DT-DI-16	Listado de Productos con requerimiento de PMR	Digital	Carpeta DT Farmacovigilancia: Servidor\BPH\Z:\DT\InternoFVigilancia	7 años
BP-DT-DI-17	Listado de Productos con requerimiento de IPS	Digital	Carpeta DT Farmacovigilancia: Servidor\BPH\Z:\DT\InternoFVigilancia	7 años
BP-DT-DI-18	Listado de Literatura Médica	Digital	Carpeta DT Farmacovigilancia: Servidor\BPH\Z:\DT\InternoFVigilancia	7 años



BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica
		Código: BP-DT-PR-08
		Vigencia: Sep-2022
		Revisión: Sep-2027
		Versión: 05 Página 24 de 25

8. DOCUMENTO ASOCIADOS

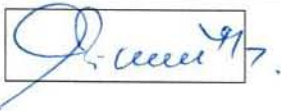
Código	Nombre
BP-GC-PR-02	Procedimiento de Elaboración y Manejo de Documentos
BP-GC-PG-02	Programa Anual de Auditorías y Autoinspecciones
BP-GC-PR-01	Procedimiento de Auditorías
BP-GC-PG-01	Programa Anual de Capacitación del Personal
BP-GC-PR-03	Procedimiento de Capacitación del Personal
BP-DT-PR-06	Recepción e Investigación de Quejas
BP-DT-PR-15	Elaboración de Planes de Manejo de Riesgo
BP-DT-DI-14	Lista de Chequeo para Validación de Registro de RAM
BP-GC-FO-01	Capacitación del Personal
BP-DT-FO-25	Formulario de Revisión de Literatura Médica
BP-DT-FO-27	Seguimiento Post-Comercialización
BP-DT-FO-26	Acta Reunión Comité CEBR

9. ANEXOS

Formulario de sospecha de RAM, vigente en página web Instituto de Salud Pública: www.ispch.cl

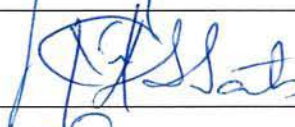
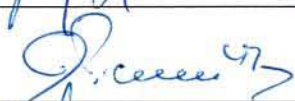
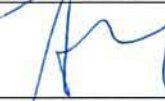
10. CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Código	Motivo del Cambio	Fecha
01	BP-DT-PR-08	Creación del documento.	Junio 2016
02	BP-DT-PR-08	Actualización: Incorporación de la profesión del Director Técnico; Cambio de BestPharma S.A. a BPH S.A.; Cambio de Formato.	Agosto 2017
03	BP-DT-PR-08	Actualización Versión	Agosto 2018
04	BP-DT-PR-08	Actualización: se incorporan las secciones faltantes de acuerdo con la Lista de chequeo para Inspecciones en Farmacovigilancia a Titulares de Registros Sanitarios	Septiembre 2020



BPH S.A.	PROCEDIMIENTO Farmacovigilancia	Área: Dirección Técnica	
		Código: BP-DT-PR-08	
		Vigencia: Sep-2022	
		Revisión: Sep-2027	
		Versión: 05	Página 25 de 25

11. REGISTRO DE FIRMAS

ELABORADO	Sergio Peñailillo M. Director Técnico		26/09/2022
REVISADO	Maricarmen Santos Director Técnico Adjunto		27/09/2022
REVISADO	Alejandra Pimentel M. Gerente Garantía de la Calidad		27/09/2022 -
APROBADO	Sergio Peñailillo M. Director Técnico		28/09/2022



